

# VU Research Portal

## Lysyl Oxidases in Zebrafish Craniofacial Development and Teratogenesis

van Boxtel, A.L.

2010

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

van Boxtel, A. L. (2010). *Lysyl Oxidases in Zebrafish Craniofacial Development and Teratogenesis*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam]. Vrije Universiteit.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## Samenvatting

Dithiocarbamaten (DTCs) zijn stoffen die veel worden gebruikt als fungiciden in de landbouw en levensmiddelenindustrie om de houdbaarheid van bederfelijke waren te verlengen. Recente studies hebben aangetoond dat DTCs de meest voorkomende vervuilingen op groente en fruit in Europa zijn. Het is al enkele decennia bekend dat embryonale blootstelling aan DTCs kan leiden tot geboortefwijkingen in vertebraten. Toch zijn de moleculaire mechanismen die aan deze afwijkingen ten grondslag liggen, onduidelijk. Omdat zowel mens als dier blootgesteld worden aan DTCs is het van belang inzicht te krijgen in mogelijke schadelijke effecten en de moleculaire werking van deze stoffen.

De zebravis is een van de meest gebruikte model-organismen voor het bestuderen van de embryonale ontwikkeling van vertebraten. De belangrijkste reden hiervoor is de grote hoeveelheid transparante eieren die de vissen produceren en die binnen een 24 uur uitgroeien tot een functionerend organisme. In dit proefschrift wordt gebruik gemaakt van de zebravis voor het bestuderen van teratogene effecten van DTCs en het bestuderen van de rol van eiwitten die door deze stoffen worden geremd. De hoofddoelstellingen van dit proefschrift waren: (1) inzicht te krijgen in nieuwe teratogene effecten van DTCs, (2) het ophelderen van één van de moleculaire mechanismen die daaraan ten grondslag liggen en (3) inzicht te krijgen in de functionele rol van lysyl oxidases tijdens de embryonale ontwikkeling. Hiertoe wordt in hoofdstuk 2 voor het eerst beschreven dat DTCs afwijkingen veroorzaken in de ontwikkeling van kraakbeen en bot tijdens de ontwikkeling van het craniaal skelet. Uit moleculaire studies in embryonale zebravis cellen blijkt dat blootstelling aan DTCs leidt tot veranderde expressie van genen waarvan bekend is dat deze belangrijk zijn in kraakbeen en bot ontwikkeling. Ook al is deze data gecorreleerd, het is niet duidelijk of de verandering van de expressie van deze genen de directe oorzaak voor de afwijkingen is. Om hier meer inzicht in te krijgen wordt in hoofdstuk 3 een van de mogelijke moleculaire werkingsmechanismen van DTCs onderzocht. Uit deze studie is gebleken dat DTCs gedeeltelijk teratogeen zijn door het remmen van een kleine groep van koperafhankelijke enzymen genaamd lysyl oxidases. Lysyl oxidases zijn extracellulaire enzymen die een belangrijke rol spelen in het organiseren van collageen en elastine in bindweefsel. De werking en functie van deze enzymen worden al sinds de jaren 70 bestudeerd en zijn in verband gebracht met tal van ziekten zoals hart- en vaatziekten, kanker, en aangeboren afwijkingen zoals Ehlers Danlos syndroom. Ondanks dit voortdurend onderzoek naar de

functie en werking van lysyl oxidases is er weinig bekend over de functionele rol van deze eiwitten tijdens de embryonale ontwikkeling. Doordat de eerste twee hoofdstukken een relatie suggereerden tussen remming van lysyl oxidases enerzijds en de ontwikkeling van het craniaal skelet anderzijds, wordt in hoofdstuk 4 en 5 in detail gekeken naar de rol van lysyl oxidases in dit proces. Expressie studies in hoofdstuk 4 lieten zien dat van de tien lysyl oxidase genen er vier tot expressie komen in en om het weefsel dat uiteindelijk kraakbeen en bot zal vormen. Door de functie van lysyl oxidase genen afzonderlijk van elkaar uit te schakelen werd aangetoond dat twee van deze genen, *lox11* en *lox13b*, een belangrijke rol hebben tijdens de ontwikkeling van kraakbeen en bot elementen. In hoofdstuk 5 wordt dieper ingegaan op de rol van *lox13b*. Het blijkt dat *lox13b* nodig is voor de groei van voorlopercellen die uiteindelijk veranderen in kraakbeen.

De studies beschreven in dit proefschrift geven niet alleen nieuw inzicht in de teratogene werking van DTCs, maar beschrijven tevens een nieuwe functionele rol van lysyl oxidases in de ontwikkeling van vertebraten. Bij elkaar kunnen deze bevindingen bijdragen aan het beter inschatten van mogelijke risico's van blootstelling aan DTCs in mens en dier. Daarnaast dragen deze studies bij aan meer fundamenteel begrip van de complexe processen die leiden tot de ontwikkeling van de bot- en kraakbeen elementen die samen het craniaal skelet in vertebraten vormen.